

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°
68

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Serge LURIÉ

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Né le 14 Novembre 1907, à MOSCOU (Russie)

ÉTUDE

D'UN

Nouveau dérivé de l'Acridine

employé par voie veineuse

et localement

dans le traitement de la Blennorrhagie

Président : M. le Professeur H. GOUGEROT

PARIS

ÉDITIONS « SCIENCES ET THÉRAPEUTIQUE »

53, rue Réaumur, 53

1934

8

1871

I

1871

1871

1871

1871

1871

ТОЛКОВЫЙ

1871

1871

1871

1871

ÉTUDE

D'UN

Nouveau dérivé de l'Acridine

employé par voie veineuse

et localement

dans le traitement de la Blennorragie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Serge LURIÉ

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Né le 14 Novembre 1907, à MOSCOU (Russie)

ÉTUDE

D'UN

Nouveau dérivé de l'Acridine

employé par voie veineuse

et localement

dans le traitement de la Blennorrhagie

Président : M. le Professeur H. GOUGEROT

PARIS

ÉDITIONS « SCIENCES ET THÉRAPEUTIQUE »

53, rue Réaumur, 53

—
1934



FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen..... M. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie..	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	PIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
	H. CLAUDE.
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	LENORMANT.
	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
	TERRIEN.
	MARION.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
	OMBRÉDANNE.
	RATHERY.
	LEMAITRE.
	PIERRE DUVAL.
	SERGEANT.
	LÉON BERNARD.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	VERNE.
Clinique chirurgicale	
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements	
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique	
Clinique de la Tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	
Professeur sans chaire	
Professeur sans chaire	
Professeur sans chaire	

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BÉNARD HENRI.
Pathologie chirurgicale	BROCC.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Histologie	GIROUD.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pathologie médicale	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBÉ HENRI.
Pathologie médicale	LAROCHE GUY.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Anatomie pathologique	OBERLING.
Anatomic	OLIVIER.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHT Fils.
Chimie biologique	SANNIÉ.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie expérimentale et comparée	TROISIER.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur).
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERRER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.
Clinique obstétricale	GUÉNIOT.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR H. GOUGEROT
PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES
ET SYPHILITIQUES
MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
notre Thèse.*

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR CARNOT.

M. LE PROFESSEUR DELBET.

M. LE PROFESSEUR RATHERY.

M. LE PROFESSEUR LEGUEU.

M. LE DOCTEUR M. MICHEL.

M. LE DOCTEUR P. LEHELLE.

M. LE PROFESSEUR VILLARET.

M. LE PROFESSEUR SCHWARTZ.

Introduction

Nous nous proposons d'apporter dans ce travail une nouvelle contribution à l'étude de la chimiothérapie de l'infection gonococcique.

On sait que, parmi les agents chimiothérapiques expérimentés jusqu'à maintenant, ce sont surtout les dérivés d'acridine qui ont retenu l'attention des auteurs; et c'est l'action d'un de ces nouveaux dérivés, le brun d'acridine, que nous allons étudier dans le présent travail.

Un agent chimiothérapeutique doit, avant tout, répondre à la définition suivante : corps chimique défini, toujours semblable à lui-même; doué d'une grande affinité toxique élective pour le protoplasme du micro-organisme qu'il s'agit de combattre et d'une faible affinité, par contre, pour les éléments cellulaires de l'économie hébergeant ces micro-organismes.

Si l'on examine les composés, qui prétendent actuellement traiter la blennorragie, en respectant cette définition, on est obligé de constater que la faible marge qui existe entre la dose expérimentalement toxique et la dose cliniquement active (le

rapport $\frac{DC}{DT}$ serait, en effet, d'après LIENGME, de 1/4 pour la plupart d'entre eux) ne permet pas à cette définition d'être appliquée dans toute son ampleur.

On conçoit, pourtant, sans difficulté, que les thérapeutes aient cherché avec opiniâtreté à trouver une thérapeutique chimique vraiment efficace de la blennorragie, et plusieurs auteurs ont montré, lors du dernier « Congrès de la Défense contre la Blennorragie », tout l'intérêt qu'il y aurait à traiter la blennorragie

comme on traite la syphilis, sans avoir à recourir au traitement local.

Ce traitement, pourtant si bien au point et si efficace, exige, en effet, une installation compliquée, encombrante et coûteuse, des déplacements fréquents du malade et surtout beaucoup d'entraînement et de minutie de la part du praticien, faute de quoi des complications souvent sérieuses sont toujours à redouter.

Mais est-il possible, *à priori*, de comparer, au point de vue général, syphilis et gonococcie ? Cela nous semble difficile.

L'agent pathogène de la syphilis se trouvant généralement dans les organes facilement atteints par la circulation, est donc, par ce fait même, accessible pour l'agent thérapeutique qui s'y trouve mêlé.

Le gonocoque, par contre, tout au moins dans la grande majorité des cas, est avant tout un germe externe, même lorsqu'il s'est réfugié dans la profondeur de quelques glandes annexées aux muqueuses uro-génitales.

Il est donc difficilement attaquable par un composé chimique introduit dans le torrent circulatoire.

L'évolution des accidents cutanés et viscéraux de la syphilis constitue par elle-même un bon moyen d'estimer la valeur curative d'un agent thérapeutique.

Il n'en est pas de même pour les symptômes de la blennorragie, souvent difficiles à interpréter et en eux-mêmes très capricieux.

En plus, et c'est là un point capital, l'infection syphilitique se traduit par des réactions sérologiques spécifiques, bien au point et dont la variation permet, en général, de juger avec une précision remarquable de l'évolution de la maladie.

La gono-réaction, par contre, malgré ses promesses, ne semble pas encore avoir, ni la spécificité, ni la fidélité, ni la sensibilité des réactions sérologiques de la syphilis.

Quant à vouloir juger de l'action d'un composé chimiothérapique par les résultats obtenus *in vitro*, sur des cultures microbiennes, ou en expérimentation animale, cela est difficilement applicable à la blennorragie pour la raison générale que l'action d'un médicament *in vitro* est totalement différente de son activité *in vivo* et pour la raison particulière qu'il n'existe pas, en matière de gonococcie, de réactifs vivants qui permettent l'expérimentation, comme le lapin, la souris et les singes primates le sont dans l'infection tréponémique.

On conçoit donc aisément que, parmi toutes les méthodes thérapeutiques mises en œuvre contre la blennorragie depuis la découverte de la spécificité de l'infection neisserienne, la chimiothérapie soit la dernière en date.

C'est en 1912, en effet, que DUHOT et ensuite JANET et LÉVY-BING, sous l'influence des idées d'EHRlich, tentèrent, sans succès, d'employer le 914.

En 1919, DURCÉUX, TANT et BERNARD n'obtinrent pas de résultats meilleurs en essayant le sulfarsénol de LEHNHOFF-WYLD.

Après l'échec des arsénobenzènes, on s'adressa à toute la gamme des matières colorantes : bleu de méthylène, violet de gentiane, di-bromo-oxy-mercuro-fluorescéine, etc.

Les résultats ne furent pas assez efficaces pour que l'usage de tous ces produits ait pu se généraliser.

C'est alors qu'une autre substance colorante, le chloro-méthylate de diamino-acridine, fait son apparition dans l'arsenal anti-blennorragique.

C'est une substance organique de synthèse apparentée à l'anthracène, connue en France sous le nom de gonacrine ou euflavine, appelée en Angleterre et aux Etats-Unis acriflavine et en Allemagne trypaflavine.

En 1912 déjà, VON TAPPEINER et JOLBANEN avaient montré l'action antiseptique des dérivés de l'acridine.

EHRlich fut le premier à les expérimenter, notamment dans les trypanosomiasés, et enfin BENDA, faisant conclusion à ces expériences, prépara le produit employé aujourd'hui dans le traitement de la blennorragie.

A la suite des travaux de BOHLAND, de 1918 à 1919, le produit fut employé par voie veineuse dans les affections générales telles que la fièvre puerpérale (SOHVEN), l'encéphalite épidémique (BUSS), etc.; mais c'est à JAUSION, Professeur agrégé au Val-de-Grâce, que revient le mérite d'avoir été le premier en France à préconiser, essayer et mettre au point le traitement de la blennorragie par injections intraveineuses de gonacrine (juin 1925, communication à l'Académie de Médecine).

Ses premières statistiques et conclusions, très optimistes, suscitèrent, parmi les auteurs, des discussions et des controverses extrêmement vives, dans les détails desquelles les cadres du présent travail ne nous permettent pas d'entrer.

Retenons simplement, pour nous résumer, une mise au point sérieuse et impartiale, faite en 1927, dans le service du Professeur MARION, à l'Hôpital Lariboisière.

Celle-ci dit, notamment : « ...Il est bien évident que le nombre de guérisons obtenues par injections intraveineuses de gonacrine seules ou complétées par des lavages n'est pas très favorable, tant par le pourcentage de guérisons que par la durée du traitement.

« Il nous paraît pourtant que, tels quels, ces résultats ne sont pas, scientifiquement, négligeables.

« Si la gonacrine seule peut, dans un certain nombre de cas, — aussi restreints soient-ils, — guérir véritablement une blennorragie, et de cela nous sommes convaincus, on peut donc espérer légitimement que, par une utilisation plus appropriée qu'il restera à établir, on arriverait à des résultats beaucoup plus satisfaisants. »

C'est dans cet ordre d'idées que E. CHARROX, en 1932, composa un corps synthétique nouveau, la brunacrine ou brun d'acridine, ou progone, dont nous étudierons ici l'action au point de vue clinique surtout, en essayant de montrer, malgré les difficultés sur lesquelles nous venons d'insister, que ce nouveau dérivé nous paraît supérieur à ceux déjà existants, et que son emploi, dans bien des formes de l'infection gonococcique, constitue un réel progrès.

CHAPITRE PREMIER

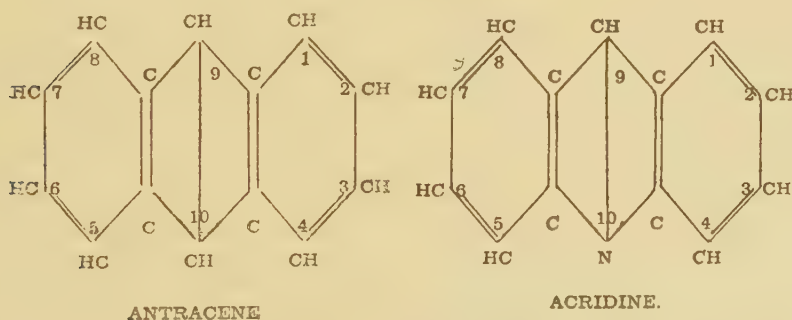
L'ACRIDINE ET SES DÉRIVÉS

1^{re} Etude chimique comparée.

L'acridine est une matière colorante provenant de la distillation de la houille. GRAEBE et CARO l'ont extraite des parties du goudron de houille dont le point d'ébullition est situé au-dessus de 300°, et qui en contiennent jusqu'à 3 p. 1.000.

La structure chimique de l'acridine l'apparente à l'antracène. Elle est à ce corps ce que la pyridine est au benzène et la quinoléine au naphthalène.

Elle n'en diffère que par la substitution dans son noyau central d'un atome d'azote à un atome de carbone.

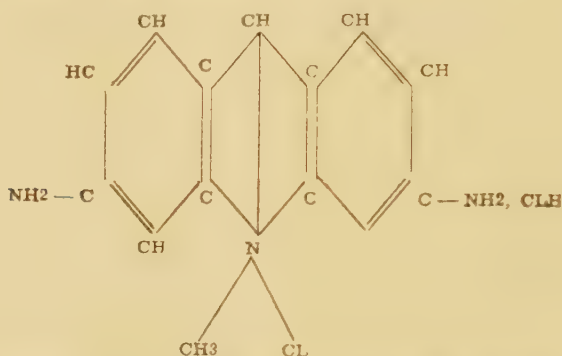


A l'état de pureté, l'acridine est un produit cristallisé, incolore, dont les solutions aqueuses présentent une fluorescence bleue.

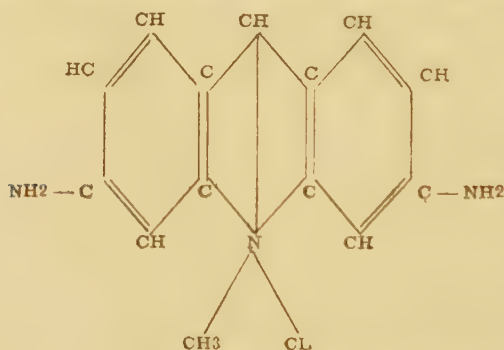
En introduisant dans sa molécule des auxochromes en position *para* par rapport au carbone central, on obtient des matières colorantes jaunes, orangées et rouges plus ou moins foncées et dont les plus anciennement connues sont la *chrysaniline* ou *phosphine* ou *diamino-phényl-acridine*, la *benzoflavine*, et le jaune d'acridine ou *diméthyl-diamino-acridine*.

Parmi les dérivés acridiniques introduits aujourd'hui en thérapeutique, nous citerons :

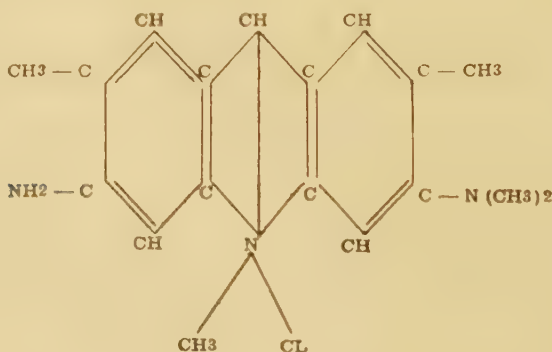
— Le chlorhydrate du chlorure de 3-6 diamino-10-méthylacridinium découvert par BENDA et connu sous les noms déposés de *trypaflavine* et *acriflavine*;



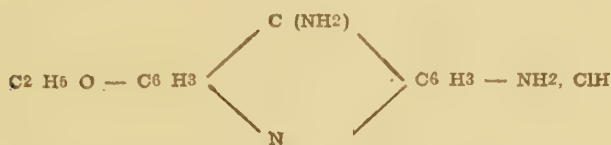
— Le chlorure de 3-6 diamino-10-méthylacridinium de BENDA; noms déposés : *gonerine*, *euflavine*, *neutral trypaflavine*;



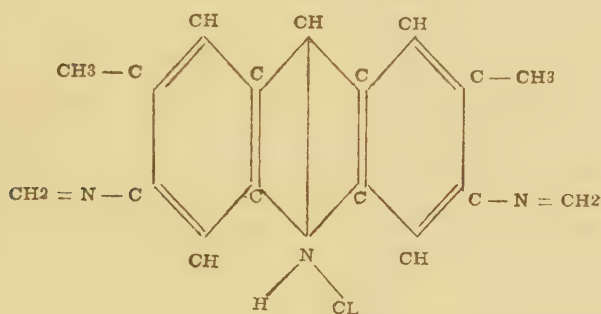
— Le chlorure du 2-7 diméthyl-3-diméthylamino-6-amino-10-méthylacridinium ou *flavizide*.



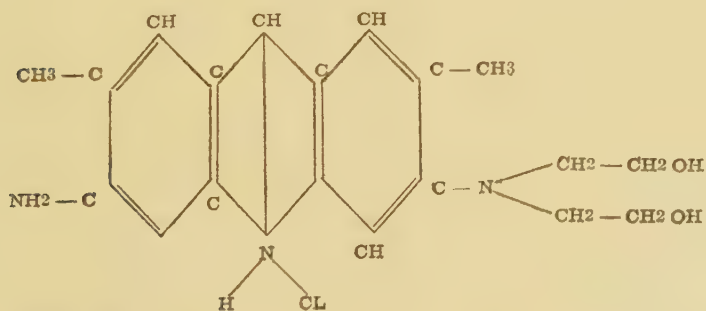
— Le chlorhydrate de la 2-ethoxy-6-9-diamino acridine découvert par MORGENROTH; nom déposé : *rivanol*;



— Le chlorhydrate du 2-7-diméthyl-3-6-méthylène-imino-acridine, découvert par E. CHARRON; nom déposé : *rubacrine* (1);



— Enfin, le chlorhydrate du 2-7-diméthyl-3-diéthanol-6-aminoacridine, brun d'acridine, également découvert par E. CHARRON, et déposé sous le nom de progone, qui fait l'objet du présent travail.



(1) Ce bactéricide, extrêmement puissant, est employé surtout en thérapeutique gynécologique, incorporé aux ovules.

2° Toxicité expérimentale comparée.

Voici d'après MM. LEUTORT, F. MORELM et OLLIER, pour la tryptaflavine et le rivanol (compte rendu de la *Société de Biologie* du 16 octobre 1933), et E. CHARRON pour le *progone*, une étude de toxicité comparée de ces trois dérivés de l'acridine :

« On observe avec le rivanol, comme avec la tryptaflavine, des accidents de choc immédiat. La dose de 5 centigrammes par kilo a déterminé régulièrement la mort par choc des cinq lapins mis en expérience.

« A la dose de 4 centigrammes par kilo, nous avons observé six décès immédiats sur trente-neuf injections pratiquées.

« A la dose de 3 centigrammes par kilo, nous n'avons eu que cinq chocs mortels sur quatre-vingt-dix-sept injections pratiquées; enfin, une seule fois nous avons observé un choc pour une injection de 2 centigrammes par kilo.

« Si nous comparons ces résultats à ceux que nous avons observés avec la tryptaflavine, nous constatons que, à dose égale, les accidents mortels immédiats sont moins fréquents avec le rivanol.

« Rappelons, en effet, qu'avec la tryptaflavine la dose de 4 centigrammes par kilo est toujours mortelle; avec 3 centigrammes, nous avons eu cinq décès sur seize injections et trois sur vingt-cinq avec 2 centigrammes. »

Administré par voie endoveineuse aux doses de 2, 3, 4 et 5 centigrammes par kilo de lapin, le *progone* ne détermine, par contre, aucun accident immédiat ou tardif.

A la dose de 6 centigrammes par kilo : un choc léger sur quinze injections;

A la dose de 7 centigrammes : un choc mortel et trois légers sur quinze injections;

A la dose de 8 centigrammes : trois chocs mortels sur quinze injections;

A la dose de 9 centigrammes : onze chocs mortels sur quinze injections.

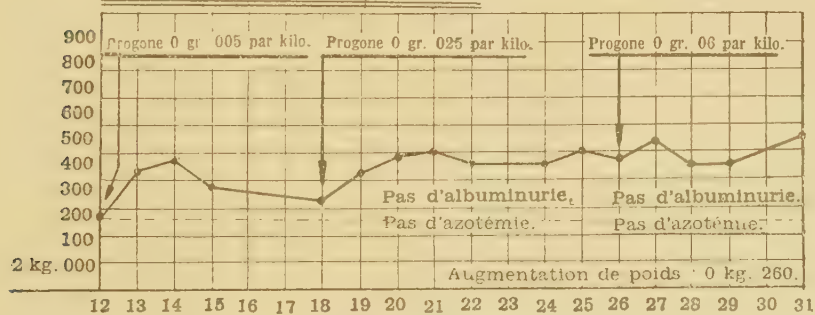
« Les accidents toxiques secondaires observés avec le *rivanol* sont également bien moindres qu'avec la *tryptaflavine*. Comme

pour ce dernier produit, l'organe électivement atteint est le rein; mais alors que la *trypaflavine* détermine des lésions rénales constantes et graves, entraînant fatalement la mort pour une injection *unique* de 3 centigrammes par kilo, les lésions rénales dues au *ribanot* sont inconstantes et n'ont jamais entraîné directement la mort de l'animal. Avec une injection isolée de 4 centigrammes par kilo, nous avons observé chez deux lapins de l'albuminurie et une azotémie de 2 gr. 50, mais celle-ci fut transitoire et le taux revint en quelques semaines à la normale. »

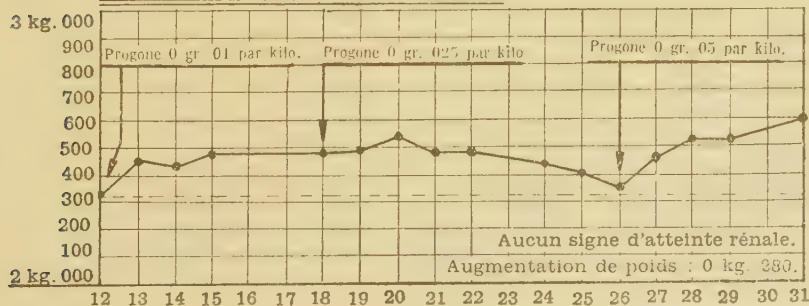
L'injection unique de *progone* à la dose de 5 centigrammes par kilo de lapin n'est suivie, par contre, d'aucun signe d'atteinte rénale et l'examen histologique des pièces, après autopsie, est toujours resté négatif.

Voici, d'ailleurs, trois observations, résumées sous forme de graphiques, qui semblent être suffisamment démonstratives à ce sujet et qui concernent des injections de *progone* faites à doses progressives :

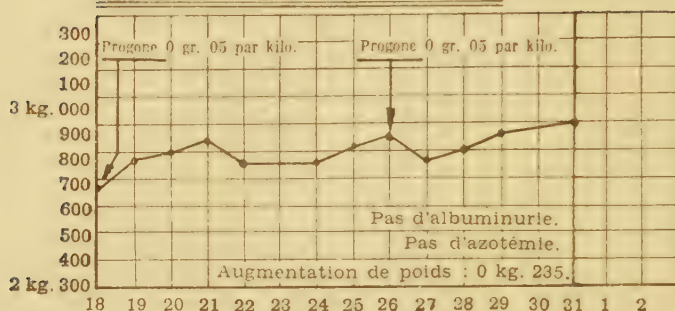
Lapin n° I (2 kg. 175). Progone.



Lapin n° II (2 kg. 325). Progone.



Lapin n° III (2 kg. 670). Progone.



Cette faible affinité toxique du *progone* pour les cellules de l'organisme, fait que la marge de sécurité se trouve considérablement élargie, et le coefficient de toxicité (rapport de la dose utile à la dose toxique), qui est de 1/3 pour la trypaflavine, est ramené à 1/10 avec ce produit.

3° Pouvoir bactéricide « in vitro ».

Après avoir été proposés en 1912 comme trypanocides par EHRLICH et BENDA, les dérivés de l'acridine ont été reconnus, l'année suivante, doués de propriétés bactéricides énergiques.

Ils partagent, d'ailleurs, ces propriétés avec d'autres matières colorantes, mais ils présentent sur celles-ci et sur la plupart des antiseptiques usuels (sels métalliques, phénols) l'avantage de ne pas voir leur activité diminuer en présence de sérum ou de pus et, d'une façon générale, en présence de toute matière protéique.

Au contraire, ce pouvoir bactéricide semble nettement renforcé, comme le montrent les travaux de BROWNING, et comme l'ont confirmé depuis de nombreux auteurs.

En 1918, deux auteurs américains, DAVIS et HARREL, publient les résultats de leurs expériences sur près de deux cents composés chimiques.

Ces expériences leur permettent de conclure que la trypaflavine est, en présence du gonocoque *in vitro*, six cent fois plus active que le protargol.

En effet, l'action empêchante sur les cultures de gonocoques en milieu albumineux cesse à partir d'un taux de dilution de 1 p. 500 de protéinate d'argent et de 1 p. 300.000 de trypaflavine.

Cette action est encore plus énergique avec le produit qui nous occupe, car il suffit d'une concentration de 1 p. 430.000 pour empêcher la culture de gonocoque selon la même technique et sur le même milieu.

4° Elimination.

Les dérivés d'acridine utilisés jusqu'à maintenant sont des médicaments à élimination lente.

Après une dose de 0 gr. 20 de jaune d'acridine, les urines restent colorées pendant trois jours; après une série d'injections, elles le sont pendant trois semaines au moins.

L'imprégnation des tissus persiste encore plus longtemps, comme le prouve la coloration jaunâtre des téguments et des muqueuses qui peut durer plusieurs jours.

Ainsi, les doses trop souvent répétées peuvent conduire à l'accumulation du médicament et provoquer des phénomènes d'intolérance.

Il en est tout autrement pour le progone. Injecté par voie endoveineuse, ce produit est éliminé en totalité par le rein, de la douzième à la trente-sixième heure qui suit l'injection, sans subir de modification de sa composition chimique.

On ne risque donc aucune accumulation dans l'organisme, ni aucune intoxication par un produit de désintégration.

Cette élimination se fait d'abord de manière massive, environ 6/10 de la dose injectée dans les heures qui suivent, puis diminue progressivement, pour être complète entre la vingt-quatrième et la trente-sixième heure.

Il existe donc une action immédiate et intense antisepticé-mique et, dans les heures qui suivent, l'élimination par le rein entraîne une véritable désinfection locale de l'arbre urinaire.

Ces données nous ont permis d'utiliser des doses très rapprochées de cinq à six injections de 10 centimètres cubes de la solution à 5 p. 1.000 par semaine, administrées, si besoin est, en séries fort prolongées.

Ajoutons, et c'est là un point important, que le brun d'acridine ne donne aucune coloration des muqueuses et des téguments.

Étude clinique du brun d'acridine

Nous avons déjà longuement insisté, lors de l'introduction, sur la difficulté de juger de l'action d'un agent thérapeutique en matière de blennorrhagie.

Il nous semble, cependant, que si l'on considère un service de blennorrhagiques dirigé par un même médecin, s'adressant toujours à la même clientèle et utilisant une méthode bien définie, la durée de la gonococcie est à peu près constante, au moins en ce qui concerne les manifestations aiguës de l'infection.

C'est l'existence de cette « commune mesure » qui nous servira de base, permettant d'apprécier, avec une certaine précision, l'action du médicament qui nous occupe.

Ainsi, nous aurons à comparer l'évolution, tant au point de vue durée qu'au point de vue symptômes, d'un certain nombre de cas types, pour voir si l'introduction du brun d'acridine en a modifié le cours et de quelle façon.

Toute étude clinique comporte nécessairement deux parties distinctes :

1° Etude de la toxicité du médicament chez l'homme, en un mot, la tolérance;

2° Etude de son efficacité.

Avant d'en exposer le détail, nous tenons à remercier vivement les Docteurs CHALET et P. BARBELLION qui, à l'Hôpital Saint-Lazare et à l'Hôpital Necker, ont bien voulu utiliser le brun d'acridine et nous permettre d'en étudier les résultats.

CHAPITRE II

TOLÉRANCE DU BRUN D'ACRIDINE

PAR L'ORGANISME

Pour le cas particulier qui nous occupe, ce chapitre de toxicité est d'une importance capitale, et ceci pour les raisons suivantes.

Les moyens locaux, en effet, et en particulier la remarquable méthodes des grands lavages, constituent entre des mains habiles, une arme sûre et puissante permettant d'obtenir à elle seule la guérison dans la grande majorité des cas.

L'emploi des traitements internes, qu'ils soient de nature bio ou chimiothérapique, ne paraît donc pas, comme dans l'infection tréponémique, être une obligation absolue.

Sauf dans les cas tout à fait exceptionnels, on n'a véritablement pas le droit de se servir, contre le gonocoque, d'un agent chimiothérapique qui puisse être l'occasion d'accidents sérieux chez le patient.

Nous sommes tellement persuadé de cette notion, qu'au cours de notre expérimentation, notre occupation première a été de bien nous assurer de la bonne tolérance de l'organisme pour le brun d'acridine.

Cette question apparaît avec d'autant plus de force que les dérivés d'acridine déjà existants sont doués d'une toxicité qui est loin d'être négligeable, ce qui fait que bon nombre de praticiens, malgré l'intérêt thérapeutique de ces dérivés, hésitent à y recourir.

Ainsi donc, dans cette première partie de notre étude clinique, encouragé par les résultats heureux de l'expérimentation animale, nous avons administré le brun d'acridine en commençant par des doses timides, puis en augmentant progressivement jusqu'à dépasser les doses utiles pour mieux juger la manière dont a été toléré le produit.

Quels sont, dans l'ensemble, les résultats de cette étude ?

Nous avons fait et vu faire plus d'un millier d'injections intra-veineuses de brun d'acridine dans les conditions les plus diverses, administrant, notamment à un certain nombre de malades, des injections quotidiennes de 10 cc. de la solution courante de 5 p. 1.000 pendant plus de quarante jours.

Le résultat de toute cette utilisation nous permet d'affirmer que jamais nous n'avons eu d'accident sérieux.

Plusieurs fois, nous avons pu constater, le lendemain de l'injection, une poussée thermique à 38°5-39°, mais celle-ci a toujours été éphémère et n'a jamais gêné l'activité de nos malades au cours de leur traitement ambulatoire.

Une fois, aussitôt après l'injection, un malade a présenté du malaise subit et a vomi, mais ceci ne s'est jamais renouvelé, et il est bien possible que l'émotion du malade, à qui on faisait sa première injection intraveineuse, y fût pour quelque chose.

Pour terminer notre chapitre, il sera utile de rappeler les différentes catégories d'accidents constatables avec les autres dérivés d'acridine, afin d'établir une comparaison avec celui qui nous occupe.

Ces accidents peuvent être de nature très diverse. Nous les passerons successivement en revue.

C'est d'abord le *choc acridinique*, accident immédiat de déséquilibre vago-sympathique se traduisant cliniquement par une sensation d'amertume dans la bouche avec chaleur rétro-sternale et constriction de la gorge, et avec des doses plus fortes, par des vertiges, de la rougeur de la face bientôt suivie de pâleur, et d'un état syncopal.

Nous avons montré qu'au cours de notre étude portant sur un ensemble de mille injections, il ne s'est produit qu'un seul incident rappelant le choc acridinique, en précisant, d'ailleurs, que le facteur émotif a pu jouer un rôle dans sa genèse.

Viennent ensuite les accidents de *nature biotropique*. Les dérivés acridiniques, jusqu'ici employés, peuvent, en effet, donner lieu à l'exaltation de virus latents.

C'est ainsi qu'à la suite d'injections de gonacrine, on a constaté l'éclosion de rougeoles, de rubéoles, de scarlatines, d'oreillons et de zonas.

Jusqu'à présent, jamais un fait de cet ordre n'a été observé avec le brun d'acridine.

Passons, maintenant, aux *accidents toxiques* proprement dits.

De nombreuses observations, presque toutes récentes, ont établi la possibilité d'accidents hépatiques et rénaux qui peuvent atteindre une très grande gravité.

M. GORCE, dans sa thèse (Lyon), a le premier signalé l'existence d'ictères francs acridiniques à distinguer de la simple coloration des téguments par l'acridine.

A côté de ces accidents hépatiques légers, il convient de citer le cas rapporté par MM. R. BENARD et TASSIN, concernant un sujet de 33 ans atteint d'une septicémie à streptocoques *viridans*, chez lequel une injection de 0 gr. 20 de trypaflavine diluée à 1 p. 100 a déclenché rapidement un ictère grave aboutissant à la mort en trois jours.

L'action nocive sur la cellule hépatique semble donc certaine puisque toute la gamme des ictères a pu être constatée.

Ces derniers temps, on a attiré l'attention sur l'action toxique des dérivés acridiniques pour la cellule rénale et de leur pouvoir urémigène.

MM. Ch. RICHER et R. CORDER ont présenté à la *Société Médicale des Hôpitaux* deux observations concernant cet ordre de faits.

Dans leur premier cas, il s'agit d'une femme de 30 ans qui, pour une bronchite aiguë d'allure banale, quoique un peu traînante, reçoit six injections quotidiennes de 0 gr. 20 de trypaflavine à 1 p. 100.

A la suite de ce traitement, apparaissent des phénomènes d'urémie aiguë avec albuminurie massive et une azotémie de 4 gr.

La malade guérit par la suite sans séquelle.

Le deuxième cas concerne une femme de 48 ans présentant une septicémie à staphylocoques, démontrée par l'hémoculture et caractérisée cliniquement par l'existence d'arthralgies modérées et de nodosités sous-cutanées douloureuses à la pression.

Bien que la température soit à 39°, l'état général semble peu atteint.

A la suite d'une injection de 0 gr. 20 de trypaflavine, la malade fait un érythème solaire de la face et de l'avant-bras droit, puis une néphrite suraiguë avec grosse oligurie, albuminurie à 0 gr. 50 et azotémie à 2 gr. 85.

Elle meurt dix jours après l'unique injection de trypaflavine qu'elle a reçue. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

A la suite de cette communication, MM. BRULÉ et LENÉGRE rapportent deux autres cas d'azotémie élevée, mortelle après traitement par la trypaflavine, qu'ils ont relevés parmi les nombreuses observations de typhoïde soignée par eux avec cette médication.

Le premier cas est celui d'un jeune typhique de 15 ans qui reçoit, en cinq jours, quatre injections de trypaflavine de 0 gr. 20. Il fait ensuite une azotémie à 3 gr. 06 et meurt quelques jours après dans le coma.

Le deuxième cas est moins démonstratif, car il concerne un sujet cachectique atteint d'une typhoïde très grave.

M. ACHITOV, dans le *Progrès Médical* du 11 mars 1931, publie l'observation d'un malade qui, à la suite d'une furonculose traitée par les vaccins, présente un état infectieux très grave. L'hémoculture pratiquée à deux reprises reste négative.

Il reçoit, trois jours de suite, une injection de 0 gr. 10 de trypaflavine en solution à 2 p. 100, puis les trois jours suivants 0 gr. 20. A la suite de la dernière injection, il présente des signes marqués d'intolérance (vomissements incessants).

On pratique alors un dosage d'urée qui montre un taux de 1 gr. 04.

Cette azotémie descend, d'ailleurs, en seize jours, à 0 gr. 45, en même temps que l'infection s'atténue.

On voit donc comment des doses modérées et parfois uniques sont capables, chez des sujets jeunes, exempts de tares hépatorénales, de déclencher des accidents toxiques graves et quelquefois mortels.

Nous avons déjà insisté sur l'innocuité du brun d'acridine, même à doses massives, pour les cellules hépatiques et rénales du lapin.

Les tableaux comparatifs et graphiques dressés à cet effet nous semblent suffisamment démonstratifs.

L'expérience clinique se trouve d'accord avec les résultats heureux de l'expérimentation animale.

Chez nos sujets, nous n'avons jamais eu à déplorer des accidents toxiques d'aucune sorte.

Néanmoins, on sera prudent, quant au choix des doses, chez des malades présentant des lésions hépatiques ou rénales avérées, surtout si le chiffre d'azotémie atteint ou dépasse 0 gr. 50.

Après avoir successivement étudié les accidents d'ordre vago-sympathique, biotropique et toxique, il nous reste à voir une dernière catégorie d'accidents d'ordre général : *les accidents actiniques ou le coup de soleil acridinique*.

On désigne ainsi l'apparition de coups de soleil à la suite d'expositions solaires peu intenses, chez les sujets soumis à l'acridinothérapie.

Ces accidents, extrêmement fréquents avec les jaunes d'acridine, sans gravité en eux-mêmes, mais pénibles pour des malades soumis à un traitement ambulatoire, posent une question de doctrine importante.

Certains auteurs, en effet, notamment JACSON, pensent que la réaction actinique est un témoin constant et nécessaire de l'action de l'acridine et, pour eux, les sujets présentant des réactions actiniques intenses seront ceux qui tirent du traitement le plus grand bénéfice.

Les travaux de JAUSION fournissent quelques arguments séduisants en faveur de cette hypothèse, mais qui sont loin d'avoir une valeur absolue.

Quelques auteurs sont allés encore plus loin dans cet ordre d'idée, en associant à la thérapeutique acridinique des photosensibilisateurs, afin d'intensifier la réaction actinique, et il ne semble guère qu'ils aient obtenu des résultats meilleurs à ceux observés avec la thérapeutique habituelle.

On a, en effet, trop souvent tendance à croire que, pour qu'un médicament agisse, il faut ou qu'il ait mauvais goût, ou qu'il détermine des accidents d'intolérance.

Rappelons, à ce propos, que dans les débuts de la thérapie de la syphilis par le mercure on estimait que ce médicament n'avait des chances d'améliorer le malade que lorsque la stomatite lui déchaussait les dents.

A notre avis, il vaut mieux étudier une thérapeutique efficace, mais n'entraînant pas de ces accidents dont le rôle favorable paraît des plus problématiques.

Nous sommes d'autant plus ancrés dans cette conception que l'utilisation du brun d'acridine nous a permis de constater l'heureuse action de ce produit sans aucun phénomène actinique.

Nous avons pratiqué des injections nombreuses à des sujets qui, à dessein, s'exposaient aux rayons solaires, sans jamais constater de phénomènes ressemblant au coup de soleil acridinique.

Or, ces malades étaient peut-être ceux qui bénéficiaient le plus largement de cette thérapeutique.

Nous venons d'étudier la manière dont le brun d'acridine est toléré au point de vue général.

Il faut également faire une étude comparative sur la manière dont ce produit est supporté localement par les tissus.

Les jaunes d'acridine sont, en effet, des substances caustiques et leur solution produit, au contact du tissu cellulaire, soit des réactions pseudo-phlegmoneuses, soit des escarres assez profondes et lentes à se cicatriser.

Les injections doivent être, par conséquent, strictement intra-veineuses; mais ici encore, en vertu de cette même causticité, leur pouvoir sclérosant est important, et il arrive souvent qu'à la suite d'un certain nombre d'injections la veine soit oblitérée et transformée en un cordon fibreux.

Ceci est un grand inconvénient d'ordre pratique sur l'importance duquel il est utile d'insister.

Le brun d'acridine, par contre, nous semble dépourvu de causticité, au point qu'il nous a été possible d'injecter quelques gouttes de la solution courante à 5 p. 1.000 de ce produit dans le derme, sans grosse douleur, et sans provoquer une réaction locale autre que l'apparition d'un petit nodule rouge et infiltré qui a guéri sans escarre.

De même, nous avons vu comment une même veine a pu supporter quarante injections consécutives, sans présenter la moindre tendance à la sclérose.

Cette absence de causticité, nous avons pu la vérifier également, en injectant les glandes de Bartholin avec la même solution à 5 p. 1.000.

Signalons enfin un dernier point qui, à première vue, peut paraître accessoire, mais qui, pratiquement, est loin d'être négligeable.

La solution courante du brun d'acridine ne laisse, ni sur les téguments, ni sur les vêtements, de taches jaunes tenaces, comme le font les dérivés voisins.

Les taches très claires de ce produit, en effet, s'enlèvent par simple lavage à l'eau et au savon.

Ceci est un petit détail qui rend le produit plus agréable à manier.

CHAPITRE III

L'ACTION DU PROGONE PAR VOIE ENDOVEINEUSE

Nous allons juger de l'efficacité du brun d'acridine, dont nous venons de démontrer l'innocuité, dans les différentes catégories de cas auxquels s'adresse ce produit, en appréciant l'évolution des symptômes et la durée de la manifestation envisagée.

1° Urétrite gonococcique aiguë ou subaiguë.

Dans la clientèle à laquelle nous avons eu à faire au cours de notre expérimentation, la durée ordinaire de l'urétrite, traitée par la technique suivante : grands lavages au permanganate de potasse — ingestion d'urotropine au début et grands lavages à l'oxycyanure de mercure, aux deux sulfates, etc., + santal à la fin, est de six semaines environ.

Dans cette première manifestation de l'infection gonococcique, nous avons utilisé le brun d'acridine de deux manières :

- A. — Comme seule thérapeutique :
- B. — Associé aux grands lavages.

A. — *L'action du brun d'acridine seul.*

L'action du brun d'acridine seul, de même que celle des autres dérivés d'acridine, nous a paru, d'une manière générale, insuffisante.

Nous avons obtenu, dans quelques cas particuliers, des résultats vraiment remarquables ; mais ceux-ci sont beaucoup trop rares.

Il serait faux de ne faire connaître que ces cas pour pouvoir prétendre que la chimiothérapie de la blennorrhagie est superposable à celle de la syphilis, et que tout traitement local est superflu.

Voici un certain nombre d'observations qui illustrent l'heureuse action du progone seul dans quelques cas d'urétrite gonococcique :

OBSERVATIONS

(Malades du Dispensaire de l'Hôpital de Saint-Lazare.)

OBSERVATION 1.

M. Gor... (4020). Sixième blennorrhagie. Ecoulement apparu depuis huit jours. Urétrite totale. Gonocoques extra et intracellulaires.

Le malade reçoit, la première semaine, cinq injections intraveineuses de 10 cc. de progone à 5 p. 1000.

A la fin de la semaine, amélioration : écoulement presque tari, urines claires dans le second verre.

La deuxième semaine, le malade reçoit un traitement identique. Les urines deviennent claires dans les deux verres, mais contiennent encore quelques filaments.

On continue les injections au même rythme, et au bout de la troisième semaine, le malade a les urines limpides.

La guérison apparente est confirmée par les épreuves de la bière et du nitrate.

OBSERVATION 2.

M. Lab... (3218). Première blennorrhagie. Ecoulement depuis quinze jours. Urétrite totale. Gonocoques intra et extracellulaires.

La première semaine, le malade reçoit six progones intraveineux.

Amélioration. Ecoulement presque tari, le deuxième verre est clair.

La deuxième semaine, le malade reçoit encore six progones intraveineux. Les urines deviennent claires dans les deux verres. Il y a encore quelques filaments.

A la fin de la troisième semaine du même traitement, le malade est en guérison apparente. Urines limpides, sans filaments. La guérison apparente est confirmée par les épreuves classiques de la bière et du nitrate.

OBSERVATION 3.

M. Ner... (3397). Première blennorragie. Ecoulement depuis huit jours. Urétrite totale, gonocoques intra et extracellulaires.

Le malade reçoit six progones intraveineux en une semaine, qui amènent une amélioration considérable.

Ecoulement presque tari, urines claires dans le second verre.

La deuxième semaine, on continue les injections au même rythme.

Les urines deviennent claires dans les deux verres. Le malade est en guérison apparente.

Cette guérison apparente n'a pu être vérifiée par les épreuves classiques, car le malade ne s'est plus présenté à la consultation.

OBSERVATION 4.

Ler... (3307). Deuxième blennorragie datant de quinze jours. Urétrite totale.

Le malade reçoit cinq injections de progone pendant la première semaine. A la fin de la semaine, guérison apparente.

Il ne suit plus alors le traitement pour un mois et revient avec une goutte matinale sans gonocoques, dont quelques lavages à l'oxycyanure ont rapidement raison.

OBSERVATION 5.

M. C... (3453). Deuxième blennorragie. Ecoulement depuis huit jours. Urétrite totale. Gonocoques extra et intracellulaires.

Reçoit dans la semaine cinq injections de 10 cc. de progone.

A la suite de cette série, le malade abandonne le traitement et ne revient qu'un mois après, en disant que depuis il ne coulait plus et que ses urines étaient claires.

A l'examen : urines claires dans les deux verres, pas de filaments, aucun microbe.

B. — *Brun d'acridine associé aux grands lavages.*

Nous croyons que c'est sous cette forme que doit être utilisé le brun d'acridine.

Il constitue ainsi un adjuvant appréciable, raccourcissant d'une manière notable la durée de l'infection et modifiant favorablement l'acuité des symptômes.

Nous avons utilisé le brun d'acridine en faisant, en moyenne, cinq injections intraveineuses de 10 cc. par semaine.

Le traitement local consistait en lavages appliqués selon la méthode de J. JANET.

La durée de l'urétrite, qui est chez la clientèle envisagée de quarante à cinquante jours en moyenne, a été ramenée à vingt-cinq/trente jours environ, avec le traitement mixte ainsi conduit.

Quant aux phénomènes inflammatoires : douleurs à la miction, érections nocturnes, etc., ils ont été sensiblement moins marqués chez les sujets ainsi traités que chez les témoins soumis aux lavages simples.

Il semble, en plus, que ce traitement associé joue un rôle réel dans la prophylaxie des complications.

Sur cent malades, en effet, nous n'en avons eu qu'un seul qui a présenté une orchio-épididymite au cours du traitement.

C'est là un pourcentage bien faible.

Nous n'avons jamais noté ni abcès péri-urétraux, ni prostatites.

OBSERVATIONS

(Malades du Dispensaire de l'Hôpital de Saint-Lazare.)

OBSERVATION 6.

M. Hu... (3427). Première blennorragie. Ecoulement depuis quarante jours, mal traité dès le début.

Le malade se présente avec une urétrite totale; urines très troubles dans les deux verres, chargées de filaments lourds. Prostate légèrement sensible. Gonocoques extra et intracellulaires.

Il est mis d'emblée aux grands lavages de permanganate et reçoit, la première semaine, quatre injections de progone de 10 cc.

A la fin de la semaine, les urines s'éclaircissent. Il y a encore quelques filaments. Le malade arrive, en pressant sur le canal, le matin au réveil, à faire venir une petite goutte mucopurulente. Au cours de la journée, les urines restent parfaitement claires. Malheureusement, le malade, à ce moment, abandonne le traitement.

OBSERVATION 7.

M. Cro... (5433). Première blennorragie. Ecoulement depuis cinq jours. Urétrite totale. Gonocoques intra et extracellulaires.

Le malade est mis aux grands lavages de permanganate et reçoit cinq injections de progone en une semaine.

Au bout de la semaine, écoulement tari. Urines claires, sans pus ni microbes. Guérison apparente.

On cesse le traitement pendant trois semaines: La guérison persiste et elle est confirmée par les épreuves classiques.

OBSERVATION 8.

M. Fort... (3495). Première blennorragie. Ecoulement depuis deux jours. Urétrite totale. Gonocoques intra et extracellulaires.

La première semaine, le malade est mis aux grands lavages de permanganate et reçoit six injections de progone.

On ne constate pas de changement appréciable.

Les urines restent troubles dans les deux verres.

La deuxième semaine, on fait de grands lavages à l'oxycyanure de mercure, plus six injections de progone. Les urines s'éclaircissent dans le deuxième verre.

La troisième semaine, on cesse le progone et l'on continue les grands lavages à l'oxycyanure.

Les urines redeviennent troubles dans les deux verres. Alors on reprend le *progone* en supprimant le traitement local. Quatre injections en une semaine amènent la guérison apparente. Urines limpides.

La guérison résiste aux épreuves de réactivation.

OBSERVATION 9.

Lar... (3494). Première blennorrhagie. Urétrite antérieure. Gonocoques intra et extra. La première semaine, le malade reçoit cinq injections de progone et un lavage de permanganate par jour. A la fin de la semaine, guérison apparente.

La guérison persiste après cessation du traitement et après les épreuves.

OBSERVATION 10.

M. Joa... (3427). Deuxième blennorrhagie. Ecoulement depuis trois jours. Urétrite totale. Gonocoques extra et intra. La première semaine, le malade est mis aux grands lavages de permanganate et reçoit six progones dans les veines. A la fin de la semaine, urines claires dans le second verre.

La deuxième semaine, le malade est mis aux grands lavages à l'oxycyanure et reçoit encore six progones intraveineux. Les urines deviennent limpides. La guérison est maintenue après les épreuves.

OBSERVATION 11.

M. Cal... (3526). Première blennorrhagie. Ecoulement depuis huit jours. Urétrite totale. Gonocoques intra et extra. La première semaine, le malade est mis aux grands lavages de permanganate et reçoit quatre progones.

Les urines s'éclaircissent, mais contiennent encore quelques filaments lourds.

La deuxième semaine, les lavages sont faits à l'oxycyanure et le malade reçoit quatre progones.

Les urines s'éclaircissent. Quinze jours après la guérison apparente, on fait une épreuve au nitrate qui la confirme.

OBSERVATION 12.

M. Ciab... (3551). Première blennorrhagie. Ecoulement datant de deux semaines. Urétrite totale. Gonocoques intra et extra-cellulaires avec une abondante flore secondaire.

La première semaine, le malade reçoit cinq progones, plus lavages quotidiens au permanganate. Les urines sont limpides au bout de la première semaine.

La guérison apparente persiste après trois semaines de cessation de traitement et est confirmée par les épreuves de réactivation.

OBSERVATION 13.

M. R... (3450). Deuxième blennorragie. Ecoulement depuis trois jours. Urétrite totale. Gonocoques intra et extra. Brûlures à la miction.

Reçoit, dans la semaine, cinq injections de progone. A la fin de la semaine, urines claires mais contenant quelques filaments lourds.

On fait encore trois progones, plus quelques lavages à l'oxycyanure de mercure.

Les urines deviennent limpides et le malade ne signale pas de goutte matinale.

La guérison est confirmée par les épreuves classiques.

2° Urétrites chroniques gonococciques et à germes secondaires de remplacement.

Il est beaucoup plus difficile de juger de l'action d'un médicament dans cette forme d'urétrite, où la symptomatologie est essentiellement variable et floue, au point que chaque malade doit presque être envisagé comme un cas particulier.

Le gonocoque n'est, d'ailleurs, pas seul en cause, soit qu'il s'est associé aux germes banaux, soit qu'il a cédé la place à ceux-ci. Souvent il s'agit de malades qui présentent une urétrite chronique supposée blennorragique, mais où le gonocoque n'a jamais pu être décelé, et l'on est admis à penser qu'il n'a joué qu'un rôle douteux dans la détermination de l'urétrite.

Fréquents aussi sont les cas où l'urétrite chronique est entretenue par l'existence d'un foyer bien circonscrit et entouré d'une gangue de tissu fibreux réactionnel.

Un tel réservoir de germes est absolument inaccessible aux médications ordinaires, et ne peut être repéré et détruit que par les méthodes endoscopiques.

Nous nous contenterons donc, sans formuler aucune technique précise, de donner quelques observations qui montrent que le

brun d'aeridine peut avoir une influence heureuse sur l'évolution de certains cas d'urétrite chronique.

OBSERVATIONS

(Malades du Dispensaire de l'Hôpital de Saint-Lazare.)

OBSERVATION 14.

M. Ma... (1531). Ancien malade dont la blennorragie remonte à plus de deux ans.

Depuis cette époque, il a présenté des périodes d'amélioration coupées de nombreuses rechutes : une orchite, des arthralgies. Il a été soigné par les grands lavages, par la vaccinothérapie, les béniqués, les massages, etc.

A l'examen, urines troubles dans les deux verres. La culture d'urine montre du staphylocoque et du gonocoque.

Il reçoit six injections de progone en une semaine, plus des lavages quotidiens au permanganate.

Les urines deviennent claires. Pas de goutte matinale. On fait un massage sur béniqué et un massage de prostate qui ne ramènent pas de pus.

Le malade est mis au repos.

OBSERVATION 15.

M. Con... (3496). — Blennorragie chronique. Urines avec filaments. Goutte matinale muco-purulente. Le béniqué ramène un peu de pus. La prostate est grosse et sensible.

Le malade est d'abord soumis à une série de dilatations qui provoquent des poussées subaiguës. On cesse alors ces dilatations.

Le malade reçoit, en une semaine, six progones, plus des lavages au permanganate. Les urines s'éclaircissent, mais il reste quelques filaments. La prostate s'améliore.

Le même traitement est continué pendant une semaine encore. L'amélioration persiste.

Enfin, après la troisième semaine du même traitement, les urines ne contiennent plus de filaments. Le béniqué ne ramène plus de pus. La prostate est indolore.

La guérison résiste aux épreuves de réactivation.

OBSERVATION 16.

M. Verm... (3357). Blennorragie chronique depuis six ans. Poussées subaiguës, urétrorragies. A reçu tous les traitements possibles sans résultats.

Le malade reçoit, la première semaine, quatre progones sans traitement local. Pas de résultat.

La deuxième semaine, le malade reçoit cinq progones. Les urines deviennent claires. Mais malheureusement, la guérison ne persiste pas. Les urines redeviennent troubles après cessation du traitement.

3° L'action du brun d'acridine dans la cystite blennorragique.

On sait que l'existence même de la cystite blennorragique a été, pendant longtemps, très discutée.

A un moment donné, il semblait qu'elle fût très réelle, et caractérisée cliniquement par la triade : pollakiurie, pyurie, hématurie terminale (syndrome de FINGER). Cette opinion a été, par la suite, battue en brèche, aucun des symptômes de la triade de FINGER n'étant en lui-même caractéristique :

La pollakiurie peut, en effet, accompagner une simple urétrite postérieure affleurant le col vésical; la pyurie est normale au cours de toute urétrite totale, et l'hématurie est vraiment un symptôme trop infidèle pour affirmer, à lui seul, l'atteinte vésicale.

Même quand elle existe, elle risque d'être prise pour une urétrorragie accompagnant une urétrite suraiguë.

Il semble qu'actuellement, sous le nom de cystite blennorragique, il faille surtout envisager la cystite du col due à l'infection secondaire ou mixte, et se traduisant cliniquement par des douleurs mictionnelles aiguës avec irradiations périnéales, de la sensibilité sus-pubienne et légères hématuries terminales.

L'action des dérivés d'acridine, et du brun d'acridine en particulier, sur ce syndrome assez fréquent au cours de la blennorragie, est véritablement très nette, et quelques injections suffisent, en général, pour soulager le malade et permettre la reprise du traitement local.

4° L'emploi du brun d'acridine dans les arthrites gonococciques.

Nous n'avons pas eu l'occasion de traiter un nombre suffisant d'arthrites blennorragiques, pour pouvoir estimer l'action du brun d'acridine dans chacune des formes multiples de cette complication, ni suffisant pour faire le moindre essai de statistique.

Cependant, la haute vertu bactéricide du brun d'acridine vis-à-vis du gonocoque, et son pouvoir stimulant sur le système réticulo-endothélial de l'organisme, mis en lumière par de nombreuses expériences, nous permettent de croire que ce produit a son indication nette dans le traitement des diverses formes de cette complication redoutable, à côté d'autres thérapeutiques, soit chimiques, soit biologiques, sur lesquelles il a, en plus, l'avantage d'être totalement inoffensif.

D'ailleurs, plusieurs praticiens nous ont récemment signalé quelques résultats intéressants obtenus par eux dans cet ordre de faits.

Les cas communiqués concernent presque tous des monoarthrites graves, à forme pseudo-phlegmoneuse de DUPLAY et BRUN, avec état général touché, gonflement considérable de l'article, impotence fonctionnelle absolue, douleurs atroces rendant impossible moindre attouchement, et épanchement purulent fertile en gonocoques.

Quelques injections de progone ont permis d'obtenir une amélioration de l'état général, une sédation importante des douleurs et la résorption, parfois très rapide, de l'épanchement.

Il nous est donc possible d'envisager l'emploi du brun d'acridine à côté d'autres agents thérapeutiques, pour combattre les phénomènes inflammatoires aigus de l'arthrite, et comme adjuvant précieux aux méthodes chirurgicales et orthopédiques.

CHAPITRE IV

EMPLOI DU BRUN D'ACRIDINE

EN TRAITEMENT LOCAL

Nous avons vu, lors de l'introduction, qu'en matière de gonococcie, un agent chimique peut être utilisé de deux manières différentes :

1° Le médicament envisagé est introduit directement au foyer de l'infection, où il baigne les muqueuses atteintes et exerce son action antiseptique à leur contact;

2° Le médicament, lancé dans le torrent circulatoire, agit par un mécanisme bien plus complexe, où, à côté du pouvoir antiseptique proprement dit, considérablement amoindri du fait de la faible concentration du produit actif utilisé par cette voie et de son élimination rapide, les travaux récents ont mis en évidence un facteur d'importance capitale : la stimulation du système réticulo-endothélial de l'organisme, système dont le rôle dans la production d'anticorps et du phénomène de l'immunité est démontré par de nombreuses expériences de médecine expérimentale.

Remarquons, d'ailleurs, qu'on peut, sans parti pris, concilier ces deux façons d'envisager l'action d'un médicament, car il est très vraisemblable qu'un antiseptique déposé au contact d'un tissu agisse non seulement par sa puissance bactéricide directe, mais en stimulant aussi les phénomènes de phagocytose locale; de même, un agent chimique stable, introduit dans la circulation générale, exerce, en s'éliminant, une action antiseptique directe certaine sur toute l'étendue de l'arbre urinaire.

La bonne tolérance du brun d'acridine par les tissus, et son faible pouvoir tinctorial, ont conduit différents auteurs et nous-même à l'utiliser localement.

C'est ainsi qu'à l'hôpital Saint-Lazare, à Broca, à Necker, ce produit a été utilisé en application locale et nous-même l'avons étudié dans l'urétrite, la bartholinite et la métrite du col.

1° Traitement de l'urétrite par le progone local.

Nous avons utilisé le brun d'acridine en injections antérieures ou en grands lavages, suivant qu'il s'agissait de simples urétrites antérieures ou d'urétrites totales.

A. — INJECTIONS ANTÉRIEURES

Ont été faites tout d'abord en solution diluée dans du sérum glucosé. La concentration a été progressivement augmentée, et sans provoquer la moindre intolérance nous sommes arrivé à l'employer pur (5 p. 1.000).

Les résultats obtenus sont assez capricieux, et si quelquefois nous sommes arrivé à des résultats très rapides, dans d'autres cas cette pratique a été d'une efficacité moindre.

B. — GRANDS LAVAGES

Ici encore, de même que pour les injections antérieures, nous avons été amené à utiliser les solutions de plus en plus concentrées.

Tout d'abord, la concentration a été d'une ampoule par litre. Celle-ci nous paraissant peu opérante, nous avons augmenté la dose du produit actif pour arriver à utiliser trois ampoules par litre, concentration minima nécessaire pour obtenir une action efficace.

Etant donné qu'un grand lavage demande deux litres de solution, et qu'un traitement bien conduit nécessite d'un à deux

lavages par jour, cette utilisation du progone nous semble pratiquement peu intéressante, car d'autres antiseptiques donnent à moins de frais des résultats identiques.

Il est cependant utile de citer quelques observations montrant l'activité du progone en tant que désinfectant local, sous cette réserve expresse que, dans le cas particulier des grands lavages, son emploi, comme celui des autres dérivés de l'acridine, est dénué d'intérêt pratique pour les raisons sur lesquelles on vient d'insister.

OBSERVATIONS

(Malades de l'Hôpital Necker.)

OBSERVATION 17.

M. Kri..., 22 février 1932. Première blennorrhagie datant de cinq jours. Urétrite totale. Gonocoques extra et intra.

Le malade est mis d'emblée aux grands lavages par la solution de progone (un lavage par jour).

Le 2 mars. Ecoulement tari, deuxième verre clair.

On continue les lavages en augmentant un peu la concentration.

Le 15 mars. Urines limpides. La culture ne montre aucun germe. On cesse le traitement.

Le malade est revu le 30 mars. La guérison apparente persiste et est confirmée par l'épreuve de la bière.

OBSERVATION 18.

M. Tert..., 25 février 1932. Première blennorrhagie datant de trois jours. Urétrite totale. Gonocoques extra et intracellulaires.

Le malade est mis aux lavages quotidiens par le progone.

Le 25 mars. Urines claires dans le second verre. On continue.

Le 5 avril. Le malade est en état de guérison apparente. Urines superbes. L'épreuve de la bière confirme la guérison.

OBSERVATION 19.

M. Bon..., 25 février 1932. Première blennorrhagie datant de deux jours. Urétrite antérieure. Gonocoques extra et intra. Est mis aux lavages quotidiens par le progone.

Le 5 mars. Ecoulement presque tari. Les urines demeurent claires dans le deuxième verre.

Le 8 avril. Plus d'écoulement, mais les urines du premier verre restent louches. On augmente la concentration de la solution employée.

Le 8 mai. Le malade est en guérison apparente. L'épreuve de la bière confirme la guérison.

OBSERVATION 20.

M. Da..., 27 février 1932. Première blennorragie depuis trois jours. Urétrite totale. Gonocoques extra et intracellulaires.

Est mis aux lavages par le progone.

Le 4 mars. Ecoulement tari. Urines claires dans le deuxième verre. On continue.

Le 31 mars. Guérison apparente confirmée par l'épreuve de la bière.

2° L'emploi du brun d'acridine dans les métrites du col.

Il est inutile d'insister sur la place importante qu'occupe la métrite cervicale parmi les manifestations de la blennorragie féminine.

Les résultats heureux obtenus dans le traitement de cette affection rebelle par certains dérivés de l'acridine, notamment la rubacrine (travaux de Mlle FAYOT, de MANET, etc.), nous ont conduit à utiliser le progone en pansements locaux.

L'utilité des pansements cervicaux, dans la métrite du col, n'a plus besoin d'être démontrée.

C'est véritablement le traitement de choix de cette affection. Les simples injections, en effet, que la malade le plus souvent s'administre elle-même, sont souvent faites d'une manière tout à fait défectueuse et ne réalisent pas les conditions essentielles qui commandent l'efficacité.

Ainsi, une injection doit être abondante, et réaliser un véritable bain local, la femme étant parfaitement allongée.

Le choix de l'antiseptique et sa concentration, ainsi que la direction et la force du jet commandée par la hauteur du bock sont également d'une importance capitale.

Tout cet ensemble de conditions est rarement réalisé en pratique.

De plus, tout en détergeant les mucosités et les sécrétions qui s'étalent à la surface du vagin et à l'orifice externe du col, elles ne sauraient avoir d'action directe sur la muqueuse et les glandes de la cavité cervicale.

C'est donc là un procédé thérapeutique bien insuffisant.

Les ovules sont déjà un moyen plus actif, surtout ceux à excipient gras qui adhère à la muqueuse, en constituant ainsi une véritable pâte dermatologique permettant l'action du topique incorporé.

Mais si la femme n'a pas pris son injection dans les conditions requises, il reste sur le col et surtout au contact du cul-de-sac postérieur un mucus infecté qui, d'une part, constitue un obstacle à l'action du topique sur la muqueuse et, d'autre part, perpétue l'infection.

Le pansement, au contraire, a toutes les chances de donner des résultats satisfaisants, car il ne peut être fait que par le médecin lui-même.

C'est donc celui-ci qui donnera l'injection préalable dans de bonnes conditions, la femme étant sur une table gynécologique; il saura nettoyer le cul-de-sac postérieur où s'est épanché le mucus chargé de germes, il ne négligera pas d'écouvillonner l'orifice cervical et son pourtour.

La mèche de gaze imbibée d'antiseptique sera introduite d'une façon correcte, couvrant le cul-de-sac postérieur en même temps que le col, et restera en place de douze à vingt-quatre heures.

La question d'antiseptique à employer est également primordiale. De nombreux agents chimiques ont été vantés.

Certains, parmi eux, ont de grandes qualités, mais sont, ou irritants comme le chlorure de zinc et le sublimé, ou dégagent une odeur désagréable comme la glycérine iodoformée, ou bien sont extrêmement tachants comme les antiseptiques à base de mercurochrome.

C'est dire tout l'intérêt qu'il y a à trouver un antiseptique actif, non irritant, propre et ne dégageant pas d'odeur.

Nous avons appliqué le pansement au progone à 5 p. 1.000, à des femmes atteintes de cervicite chronique avec rougeur du col, érosions superficielles, et dont l'écoulement cervical était chargé de gonocoques.

Les résultats, dans l'ensemble, par le traitement suivant : pansements deux fois par semaine, associés aux injections et aux ovules au rouge d'acridine dans l'intervalle, ont été très satisfaisants, et nous avons vu la cicatrisation des lésions se faire en un temps relativement très court, sans jamais observer des lésions d'irritation propres à certains antiseptiques couramment employés.

3° L'emploi du brun d'acridine dans les bartholinites chroniques.

Les glandes vulvo-vaginales de Bartholin sont un repaire fréquent pour le gonocoque, et tous les auteurs qui se sont occupés de blennorragie féminine, l'école de Saint-Lazare en particulier, ont insisté sur la nécessité d'explorer ces glandes au cours d'un examen gynécologique.

Il n'est pas dans le cadre de notre étude de rappeler comment évolue la bartholinite aiguë, quelle est la ténacité de la bartholinite chronique et quels sont les trajets fistuleux qu'on peut rencontrer à sa suite.

Il faut cependant insister sur la longueur désespérante de la bartholinite chronique qu'il est si difficile de guérir sans intervention chirurgicale.

Les traitements médicaux jusqu'ici proposés ont consisté essentiellement en irrigations de la glande par des substances antiseptiques, après cathétérisme du canal excréteur à l'aide d'aiguilles spéciales qui en épousent la forme (aiguilles de Janet ou aiguilles de Pereton). On a utilisé divers antiseptiques, notamment l'argyrol, qui donne quelques bons résultats, mais longs à obtenir, et, semble-t-il, assez fragiles.

Aussi bien, on est souvent conduit à conseiller l'ablation de la glande infectée, par la technique de FAUVEL.

Etant donné que la glande est incluse dans la grande lèvre, on peut croire, à première vue, que cette intervention est exempte de toute difficulté.

Il n'en est rien. Que l'on réfléchisse, en effet, que la glande de Bartholin est accolée à la face inférieure de l'aponévrose du *transverse antérieur profond du périnée*, qu'elle est à deux ou trois centimètres du bord libre de la grande lèvre, séparée de celui-ci par la *boule graisseuse d'implach*, mais que surtout elle est en rapport immédiat avec la partie inférieure du bulbe vaginal et l'important plexus veineux périlbulbaire. Ainsi donc, lorsque après l'incision de la face externe de la grande lèvre on essaie de la disséquer pour en faire l'excision, on tombe sur une région qui saigne abondamment et où l'hémostase est délicate.

On voit, en somme, que cette opération, qui peut paraître facile de premier abord, demande beaucoup de science et d'habileté.

Mais ce n'est pas tout.

La glande de Bartholin est une glande en grappe, qui présente souvent des éléments aberrants, comme les radiographies après lipiodol, reproduites dans la thèse de PERETON, l'illustrent bien.

Ainsi, souvent, on est persuadé d'avoir enlevé la glande entière, et il reste, en réalité, toute une partie épargnée par le bistouri, qui est susceptible de donner des récidives.

La méthode par injections d'un liquide antiseptique, à condition que celui-ci soit maniable et efficace, paraît donc extrêmement séduisante.

Nous avons, ici encore, employé le brun d'acridine, en suivant une technique simple et facile à réaliser.

La malade étant placée sur la table gynécologique, on cherche l'orifice du canal excréteur.

Pour cela on saisit, entre le pouce et l'index, la base de la grande lèvre, et on exerce une légère pression, qui fait apparaître une goutte séro-purulente à l'orifice du canal, et le rend ainsi facilement perceptible.

Si l'expression reste négative, on est obligé de recourir à un autre procédé simple et ingénieux, qui consiste à enduire la face interne de la grande lèvre d'une légère couche d'argyrol.

L'argyrol une fois enlevé, à l'aide d'un coton, l'orifice apparaît comme un point noir sur le fond rosé de la muqueuse.

Dans certains cas, d'ailleurs, l'orifice est facilement visible, grâce à l'existence d'une érosion rouge à son pourtour.

L'orifice glandulaire une fois repéré, la glande est débarrassée, s'il y a lieu, de son contenu séro-purulent par la même manœuvre d'expression.

On procède alors à l'injection proprement dite, en introduisant dans le canal excréteur l'aiguille spéciale montée sur une seringue de 2 cc. remplie de *progone*, et en poussant lentement le piston jusqu'à ce que l'on rencontre une résistance, la glande étant à ce moment remplie.

Cette première injection ayant pour but de réaliser un lavage préalable de la glande et de son canal, on exprime le liquide aussitôt l'aiguille retirée.

On recommence ensuite l'injection en laissant cette fois-ci le liquide à l'intérieur de la glande.

Pour éviter l'expulsion trop rapide du liquide modificateur par les mouvements de marche, il sera utile de garder la patiente sur la table gynécologique pendant les dix minutes qui suivent l'injection.

Les injections seront renouvelées tous les deux ou trois jours, suivant l'acuité des symptômes à combattre.

En appliquant cette méthode dans divers services de l'hôpital Saint-Lazare, nous avons enregistré des résultats vraiment intéressants.

OBSERVATIONS

(Hôpital Saint-Lazare.)

OBSERVATION 21.

Femme Ler... Bartholinite gauche depuis deux ans. Soignée sans succès par des injections d'argyrol.

Glande perceptible au palper bidigital, dure, mais indolore.

Suintement muco-purulent chargé de gonocoques.

La malade reçoit, en dix jours, trois injections au progone suivant la technique précédemment décrite.

A la fin du traitement, plus de suintement. La glande a nettement diminué de volume.

OBSERVATION 22.

Femme Den... Double bartholinite depuis deux mois environ.

Glandes imperceptibles au palper, mais suintement purulent très abondant chargé de gonocoques. Erosion rouge au niveau des orifices. Sensation de cuisson.

La malade reçoit, dans chaque glande, cinq injections de progone en quinze jours. A la suite de ce traitement, suintement tari, disparition des symptômes subjectifs.

OBSERVATION 23.

Femme Lh... Bartholinite gauche depuis une vingtaine de jours, subaiguë. Le palper est douloureux, écoulement purulent abondant chargé de gonocoques.

La malade reçoit, en deux semaines, six injections de progone.

A la suite de ce traitement l'écoulement est tari, les douleurs à la pression ont disparu.

Désirant nous limiter à l'étude des affections *gonococciques* susceptibles de bénéficier d'un traitement par le brun d'acridine, nous ne voulons pas rapporter les résultats obtenus dans d'autres cas par cet antiseptique commode et puissant.

Nous savons cependant que le progone a donné des résultats encourageants, et qui feront l'objet d'un travail ultérieur, dans les cas suivants : septicémies, fièvre typhoïde, pyélonéphrites à staphylocoques et à colibacilles, bilharziose vésicale, etc.

CONCLUSIONS

Les conclusions qui semblent se dégager de l'étude d'un nouvel antiseptique général et local, dérivé de l'acridine, sont les suivantes :

1° Le brun d'acridine ou *progon*, réalisé par E. CHARRON, en 1932, est un chlorhydrate du 2-7 diméthyl 3-6 diéthanol amino acridine;

2° Expérimentalement, son pouvoir bactéricide vis-à-vis du gonocoque est six cents fois plus grand que celui du protargol et trente-trois fois plus grand que celui du sublimé;

3° C'est un produit de toxicité minime à marge de sécurité large $\left(\frac{DC}{DT} = \frac{1}{10} \right)$;

4° Son emploi par voie endoveineuse n'a jamais donné lieu à un accident, ni provoqué le moindre phénomène de photosensibilisation;

5° Localement, il est dépourvu d'action irritante sur les tissus, ne sclérose pas les veines, et son faible pouvoir tinctorial rend son emploi particulièrement commode;

6° La solution utilisée est à 5 p. 1.000 de produit actif dans du sérum glucosé, mise en ampoules de 10 cc.

En injections intraveineuses, ainsi que localement, nous l'avons surtout employé en solution pure;

7° L'étude que nous en avons faite, en matière de gonococcie, montre qu'employé par voie endoveineuse, il constitue un adjuvant précieux, raccourcissant d'une manière notable la durée

normale d'une urétrite, supprimant les symptômes subjectifs pénibles et prévenant les complications.

Localement, son emploi est surtout à retenir pour le traitement des cervicites et des bartholinites chroniques.

Sans vouloir faire du brun d'acridine une panacée, on doit conclure que son introduction dans l'arsenal antiblennorragique, en tant que le moins toxique et le plus maniable des dérivés de l'acridine, constitue un réel progrès thérapeutique.

Vu :

Le Président de la Thèse,

H. GOUGEROT.

Vu :

Le Doyen,

M. ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHITOW. — Un cas d'urémie par la trypaflavine (*Prog. Méd.*, 14 mars 1931).
- ADELMAN (M.). — La gonacrine dans le traitement de la blennorragie (*Journal d'Urologie*, t. XXIII, n° 6, p. 510, juin 1927, et *Journal d'Urologie*, 3 mars 1928).
- AHLSSWEDE. — Traitement intraveineux de la blennorragie (*Urologic and cutaneous Review*, juin 1921).
- BARBELLION (P.). — La blennorragie (Paris, 1933. Maloine, éditeur).
- BARBELLION (P.). — Remarques sur la chimiothérapie intraveineuse dans les affections urinaires (*Journal d'Urologie*, p. 66, t. XXXV, n° 1, janvier 1933, et *Journal d'Urol.*, p. 150, t. XXXV, n° 2, février 1933).
- BARBELLION (P.). — La blennorragie. Spermoculture, vaccinothérapie, chimiothérapie (*Sciences et Thérapeutique*, mars 1933).
- BINEL. — Diagnostic et traitement des métrites (*Science médicale pratique*, 15 mai 1932).
- BIZARD (Léon) et Paul BLUM. — La bartholinite blennorragique (*Annales des maladies vénériennes*, 1921-1922).
- BRIGOTTE. — La cystite blennorragique existe-t-elle ? (*Le Scalpel*, LXXXIII, 1930).
- CARLE (de Lyon). — Traitement de la blennorragie (Paris, 1910).
- DAWIS et NARBEL. — L'acriflavine dans le traitement de la blennorragie (*The Journ. of Urol.*, Baltimore, août 1918, n° 4, t. II).
- DONAY (E.). — L'infection gonococcique chez la femme (*Journal médical français*, mars 1926).
- DONAY (E.). — Endocervicite (*Gynécologie et Obst.*, 1921).
- DONAY (E.). — *La consultation de gynécologie* (1928).
- DUHOT (R.). — La chimiothérapie intraveineuse de la blennorragie (*Le Scalpel*, n° 12, p. 253, 20 mars 1926, Bruxelles).
- FALVELL. — De l'inflammation chronique et des fistules de la glande vulvo-vaginale (Thèse, Paris, 1886).

- FERRON (L.) et COSNIER. — L'emploi de la gonacrine dans le traitement de la blennorragie (*Gazette hebdomadaire de Sciences Médicales*, Bordeaux, n° 17, 1925, et 25 avril 1926, p. 260).
- FINGER. — La blennorragie et ses complications (Traduction HOGGE, 1894).
- GRIMALDI et R. DE SURRA CANAL. — La quimioterapia endovenosa de la blennorragia (*Arch. de la Conf. Med. Hosp.*, Ramos Mejia, t. X, n° 3, juillet-septembre 1926).
- HAUPT. — (*Zentralblatt für Gynäkologie*, 27 avril 1921.)
- JANET (J.). — Diagnostic et traitement de la blennorragie (Masson, éditeur, 1930, Paris).
- JANET et LÉVY-BING. — Traitement de la blennorragie et de ses complications par le néo-salvarsan (*Gaz. Hôp. Paris*, 20 février 1913).
- JAUSION (H.). — Recherches sur la gonococcie en 1925-1931 (Poulenc frères, Paris).
- JAUSION, DIOT et VOURENAHIS. — Essai de chimiothérapie intraveineuse, etc. (*Bull. Acad. Méd.*, 2 juin 1925, p. 618).
- JAUSION et MERCERON. — Le coup de soleil acridinique, son traitement préventif par la résorcine (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, juillet 1925, p. 359; *Presse Médicale*, 5 août 1925, p. 1050).
- JAUSION et VAUCEL. — Nouvelles recherches sur la chimiothérapie intraveineuse de la blennorragie. Les procédés de mordantage en thérapeutique (*Presse Médicale*, n° 13, fév. 1926, p. 193).
- LE FUR (René). — Maladies des voies urinaires inférieures et des organes génitaux (*In Traité de Médecine*, de BROUARDEL, Gilbert, Paris, 1908).
- LE FUR. — Maladies des organes génitaux et urinaires de l'homme (*In Traité de Médecine et de Thérapeutique*, de GILBERT et FOURNIER, J.-B. Baillière et fils, éditeurs, Paris, 1923).
- LEMIERRE. — Notes sur l'emploi de la trypaflavine dans le traitement des infections graves (*Paris Médical*, 3 déc. 1925).
- LEMIERRE. — A propos des azotémies constatées après les injections de trypaflavine (*Soc. Méd. des Hôp.*, 5 déc. 1930, p. 1779).
- LEMOINE (J.). — Contribution à l'étude du chlorhydrate de diamino-méthyl-acridine (ou gonacrine) et de ses indications thérapeutiques (Thèse, Paris, 1926).
- LIENGMÉ (A.). — La toxicité de la trypaflavine (*Schweiz. Mediz. Wochenschrift*, 21 sept. 1929, p. 964).

- LUYS (G.). — Traitement de la blennorrhagie et de ses complications (G. Doin, éditeur, Paris, 1932).
- MARTINEAU. — Leçons cliniques sur la blennorrhagie de la femme (Delahaye, éditeur, Paris, 1885).
- PERETON (R.). — Contribution à l'étude et au traitement des bartholinites (Thèse de Paris, 1933. Le François, éditeur).
- PRIGGE. — Recherches expérimentales sur les rapports entre l'activité chimiothérapique et le système réticulo-endothélial.
- TASSIN (A.) et R. BÉNARD. — Un cas de mort par ictère grave après injection de dérivés acridiniques (*Soc. Méd. des Hôpit.*, 12 février 1930, p. 1804).
- THÉVENARD. — Les blennorrhagies prolongées (Thèse de Paris, 1930).
- VILLANOVA et RAYENTOS MORAGAS. — La quimioterapia de la blennorrhagia por los derivados de l'acridina (Barcelona, *Ars Medica*, abril 1927).
- WATSON (D.). — Traitement de la blennorrhagie par la gonacrine (*Brit. Med. Journ.*, n° 30-45, 10 mai 1919, p. 571).
- WECHSLER (Boris). — Le traitement des septicémies par les dérivés de l'acridine (Thèse de Paris, 1932. Le François, éditeur).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	11
L'ACRIDINE ET SES DÉRIVÉS :	
1° ETUDE CHIMIQUE COMPARÉE	15
2° TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE COMPARÉE	18
3° POUVOIR BACTÉRICIDE « IN VITRO »	20
4° ELIMINATION	21
ETUDE CLINIQUE DU BRUN D'ACRIDINE :	
1° TOLÉRANCE PAR L'ORGANISME	24
2° L'ACTION DU PROGONE PAR VOIE ENDOVEINEUSE.....	31
3° EMPLOI DU BRUN D'ACRIDINE EN TRAITEMENT LOCAL...	41
CONCLUSIONS	50
BIBLIOGRAPHIE	52

1917